



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁴ : A61K 33/04, 33/40, 7/28	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 87/ 07838 (43) Date de publication internationale: 30 décembre 1987 (30.12.87)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR87/00232 (22) Date de dépôt international: 19 juin 1987 (19.06.87) (31) Numéro de la demande prioritaire: 86/09166 (32) Date de priorité: 23 juin 1986 (23.06.86) (33) Pays de priorité: FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIETE BIO SERAE SARL [FR/FR]; 2, rue des Tendes, F-12400 Saint Affrique (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement) : DEGRE, François [FR/FR]; 2, rue des Tendes, F-12400 Saint Affrique (FR). (74) Mandataire: RAVINA, Bernard; Cabinet Ravina, 24, boulevard Riquet, F-31000 Toulouse (FR).		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR CONDITIONING AN ANTIBACTERIAL COMPOSITION AND ANTIBACTERIAL COMPOSITION THUS CONDITIONED (54) Titre: PROCEDE POUR CONDITIONNER UNE COMPOSITION ANTI-BACTERIENNE ET COMPOSITION ANTI-BACTERIENNE CONDITIONNEE (57) Abstract Method for conditioning an antibacterial composition and antibacterial composition conditioned according to said method. Said composition contains lactoperoxidase, thiocyanate, a native oxygen donor, maybe a peroxide or an oxidizing enzymatic system, the peroxide or one of the components of the oxidizing enzymatic system being materially isolated from the rest of said composition; the method is characterized in that the material used to carry out said isolation is either water-soluble or permeable in aqueous media. (57) Abrégé Procédé pour conditionner une composition anti-bactérienne et une composition anti-bactérienne conditionnée selon ce procédé. Cette composition contient de la lactoperoxydase, du thiocyanate, un donneur d'oxygène natif, peut-être un peroxyde ou un système enzymatique oxydant, le peroxyde ou l'un des composants du système enzymatique oxydant étant isolé matériellement du reste de ladite composition, procédé étant caractérisé en ce que la matière utilisée pour effectuer cet isolement est soit hydrosoluble soit perméable dans les milieux aqueux.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

PROCÉDE POUR CONDITIONNER UNE COMPOSITION ANTI-BACTÉRIENNE ET COMPOSITION ANTI-BACTERIENNE CONDITIONNEE.

La présente invention concerne un procédé pour conditionner une composition anti-bactérienne, en vue d'empêcher sa dégradation pendant la période de stockage située entre la fabrication et la consommation. Elle concerne également une composition anti-bactérienne conditionnée selon le procédé.

La composition anti-bactérienne à conditionner selon le procédé faisant partie de la présente invention, contient de la lactoperoxydase, du thiocyanate, un donneur d'oxygène natif et peut être de la lactoferrine.

On sait que la présence du thiocyanate, de l'oxygène natif et de la lactoperoxydase dans un milieu aqueux produit un inhibiteur bactérien sous une forme d'ion du hypothiocyanate monovalent (OSCN) en équilibre acide-base avec sa forme acide (HOSCN). (voir par exemple EP 0 133 736).

La présence de l'eau est donc nécessaire pour faire démarrer la réaction ci-avant citée. Par conséquent le stockage de ces produits mélangés peut causer des dégradations. Le degré de la dégradation est fonction de la durée de stockage, et aussi de l'humidité du milieu.

Dans le brevet EP 0 133 736, on essaie de surmonter cette difficulté, soit par l'usage d'un milieu non-aqueux par exemple la glycerine ou le glycol de propylène, soit par limitation de la quantité d'eau dans la composition (10% maximum par poids). Le même brevet enseigne également l'usage du silica gel dans la composition à un taux de 1 à 5% par poids, ceci pour capter l'eau libre dans le milieu.

Dans le GB 2162063, on essaie de surmonter cette difficulté (sans le citer explicitement) en dispersant les matières actives dans une grande masse de poudre sèche. Ceci aide à minimiser la chance de rencontre entre les particules actives, d'abord pour dégager, en supposant que le degré d'humidité n'est pas nul, le peroxyde d'hydrogène et puis pour produire les ions (OSCN) en équilibre avec leur forme acide (HOSCN).

Une fois que le milieu est rendu aqueux, la mobilité de ces particules augmente en raison de la grande quantité d'eau qui facilite et/ou participe, en même temps, à la réaction. L'utilisation d'une grande masse de poudre sèche pour véhiculer les matières actives, rend l'usage d'une telle composition difficile notamment chez l'homme.

Dans tous les cas, soit pour les compositions décrites par EPO 133 736, soit pour celles décrites par GB 2 162 063, le risque de dégradation des matières actives est présent.

On connaît également de brevet FR 2 345 940 suivant lequel le donneur d'oxygène natif est couvert par une couche protectrice dont la matière devient perméable et/ou se dissout dans le milieu basique des intestins. Un exemple de telle matière est l'acétophthalate de cellulose. Le but de telle protection spécifique est la protection contre l'acidité gastrique. La composition anti-bactérienne revendiquée par ce brevet, vise uniquement les intestins dont le milieu est basique. Cette composition ne peut pas être utilisée pour traiter d'autres endroits dont le milieu est neutre ou acide comme par exemple la bouche, les yeux, la peau et le vagin.

Un but du procédé faisant partie de la présente invention est de conditionner une composition anti-bactérienne contenant le système "lactoperoxydase-thiocyanate-donneur d'oxygène natif" de telle sorte que la composition obtenue soit valable pour traiter les intestins

comme les autres endroits ci-dessus cités.

Le donneur d'oxygène natif dans cette composition anti-bactérienn , peut être un système enzymatique oxydant ou un peroxyde soit organique soit inorganique.

Un autre but du dit procédé est de donner la possibilité de stocker une telle composition, à toutes concentrations voulues pour de longues périodes. Ceci tout en préservant l'intégralité de l'activité enzymatique à la dite composition.

Selon l'actuel procédé le peroxyde où l'un des composants du système enzymatique oxydant est isolé matériellement du reste de la dite composition.

A cet effet, suivant une disposition de l'invention, le procédé n faisant partie se caractérise essentiellement en ce que la matière utilisée pour effectuer cet isolement est soit hydrosoluble soit perméable dans les milieux aqueux.

La présente invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée ci-dessous accompagnée par des exemples donnés à titre indicatif.

Les propriétés anti-bactériennes de la lactoferrine et du système (lactoperoxydase-thiocyanate-H₂O₂) sont bien connues. La lactoferrine capte le fer disponible dans le milieu et empêche le développement bactérien pour lequel ce fer est nécessaire. La lactoperoxydase joue un rôle de catalyseur pour aider la réaction entre le thiocyanate et le donneur d'oxygène pour produire les ions d'hypothiocyanate monovalent (OSCN) qui sont des inhibiteurs antibactériens. Ces ions existent en équilibre acide-base avec leur forme acide (HCSCN). Un milieu aqueux est nécessaire pour que cette réaction ait lieu.

Dans cette description, le peroxyde ou le système enzymatique oxydant sont appelés donneurs d'oxygène natif. En effet le rôle de ces donneurs d'oxygène natif est de produire, dans le milieu aqueux

nécessaire, des molécules de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ces derniers oxydent, à l'aide de la lactoperoxydase, les ions de thiocyanate (SCN) pour produire les ions d'hypothiocyanate (OSCN).

Pour que la production de l'eau oxygénée (H_2O_2) et des ions d'hypothiocyanate soit assurée, un milieu aqueux est nécessaire. Ces deux étapes de réaction peuvent démarrer à un taux d'humidité supérieur à 2%, ceci à une vitesse relativement lente. Cette vitesse dépend de la concentration de molécules participant aux réactions dans la masse globale dans laquelle ces dernières existent. Il est évident que si la concentration de ces molécules est relativement élevée, à une humidité permettant la réaction, la vitesse de la réaction sera plus élevée. D'autre part, à des concentrations élevées de molécules actives et à un taux d'humidité inférieur à celui permettant les réactions ci-dessus citées, l'existence d'un oxydant fort en contact avec les enzymes et les protéines peut détériorer ces dernières.

Le procédé faisant partie de la présente invention, se base sur la séparation physique par une matière hydrosoluble ou perméable dans les milieux aqueux entre les enzymes et les protéines et tous autres composants capables de produire l'oxygène natif. Le terme "tous autres composants" signifie ici un ensemble capable de produire de l'oxygène natif d'une façon autonome.

De ce fait des concentrations plus élevées d'enzymes peuvent être utilisées, tout en évitant le risque, soit de faire démarrer des réactions produisant un effet antibactérien, soit de détériorer les enzymes elles-mêmes.

Le donneur d'oxygène natif nécessaire, pour les réactions ci-avant citées, dont les produits ont des effets antibactériens peut être, comme c'est connu, soit du peroxyde organique ou inorganique, soit un système enzymatique oxydant.

Le peroxyde inorganique peut être par exemple le peroxyde de mag-

nésium ou de sodium et le peroxyde organique peut être par exemple le peroxyde de benzoyle.

Le système enzymatique oxydant peut être par exemple glucose-glucose oxydase ou autres (voire par exemple EP 0 133 736).

Tous ces donneurs d'oxygène sont décrits dans la littérature.

Selon le procédé faisant partie de la présente invention, dans le cas d'utilisation d'un système enzymatique oxydant, un de ses composants est isolé du reste de la composition antibactérienne; ce composant à isoler peut-être le glucose pour le système glucose, glucose-oxydase, et dans le cas d'utilisation d'un peroxyde soit organique, soit inorganique, ce peroxyde est isolé du reste de la composition anti-bactérienne.

La dite séparation selon l'invention peut être effectuée:

- soit par l'enrobage des granules du peroxyde ou de ceux de l'un des composants du système enzymatique oxydant, et de préférence le substrat, au moyen d'une couche protectrice hydrosoluble comme par exemple le saccharose, l'amidon, la gélatine, le carboxyméthyle cellulose ou équivalent.
- soit par des grains de gel sec, comme par exemple la pectine associée aux ions de calcium, dans lequel le peroxyde ou l'un des éléments du système enzymatique oxydant est contenu, la taille de maille de réseau du dit gel, une fois humidifié, devenant suffisamment grande pour permettre au moins le passage libre du peroxyde ou de l'un des deux composants du système enzymatique oxydant constitué d'un substrat et d'une enzyme.

Il est encore possible d'inclure dans la composition anti-bactérienne une enzyme capable d'hydrolyser le dit gel dans le milieu aqueux, ceci permet de détruire le dit réseau et libérer totalement la matière incluse à l'intérieur. Il est bien évident que la pectine peut être utilisée de même qu'il n'importe qu'elle matière équiva-

lente. Dans le cas d'utilisation de la pectine, la pectinase est à utiliser comme enzyme conduisant l'hydrolyse.

Pour réaliser ces granules de pectine renferment soit le peroxyd soit l'un des composants du système enzymatique oxydant, on dissout la pectine et la substance à renfermer dans une solution aqueuse, on fait tomber en pluie fine des gouttes calibrées dans une solution contenant des ions de calcium, les gouttes tombant forment des perles de gel de la pectine avec les ions de calcium, celles-ci renferment la dite substance. Les dites perles sont recueillies, séchées puis mélangées avec les autres composants pour former ainsi la composition anti-bactérienne.

Il est à noter que dans le cas d'utilisation d'un système enzymatique oxydant, comme par exemple le système glucose, glucose-oxydase, le substrat, c'est à dire le glucose dans notre cas, peut être soit fourni sous sa forme exploitable par l'enzyme "glucose-oxydase", soit fourni en utilisant d'autres produits capables de le produire lors de l'usage.

A titre d'exemple, on peut utiliser, à la place du glucose, l'amidon ou la malto dextrine, ceci, bien évidemment, en leur y associant les enzymes adéquates lors de l'usage pour produire le glucose selon la réaction:

Amidon-alpha-amylase-Malto Dextrine-amyloglucosinase- Glucose

Dans ce cas là, l'amidon ou la malto dextrine est à isoler du reste de la composition anti-bactérienne qui contient, entre autres, soit l'alpha-amylase, soit l'amyloglucosinase seulement. De même on peut utiliser, à la place du glucose, le système fructose, glucose--isomerase, lactose-betagalactosidase.

Pour augmenter l'activité de la lactoferrine ,autrement dit pour donner à la lactoferrine une très grande capacité de former des complexes avec le fer disponible dans le milieu, on incorpore dans la dite composition antibacterienne du bicarbonate d'un métal alcalin, comme par exemple le bicarbonate de sodium. Pour que la lactoferrine ait une bonne activité complexante, elle doit se trouver lors de son action, dans un milieu dont le bicarbonate représente environ de 0,1 à 1% par poids. Cette concentration du bicarbonate est de préférence de 0,6% par poids du milieu.

D'une façon générale la quantité d'oxygène à offrir pour oxyder le thiocyanate doit être le double de celle nécessaire pour cette oxydation. Par exemple si on incorpore xM de thiocyanate dans la composition , il faut incorporer une quantité suffisante du peroxyde ou de système enzymatique oxydant, pour produire 2xM de H₂O₂.

Ceci nous paraît préférable pour s'assurer d'une utilisation complète de la quantité de thiocyanate.

Il est possible aussi d'utiliser de la lactoferrine exempte de fer, cette lactoferrine est connue sous le nom apo-lactoferrine.

Il est à noter aussi qu'il faut éviter les substances faisant concurrence avec la lactoferrine pour produire des complexes avec le fer disponible dans le milieu, ceci si ces substances malgré leur effet complexant, sont susceptibles de libérer tout ou partie de ce fer le rendant à nouveau disponible pour les bactéries. Un exemple de ces substances est le tartrate, oxalate, citrate.

La composition anti-bactérienne conditionnée selon le procédé, peut

être sous une forme de poudre sèche composée de granulés dont certains contiennent le peroxyde ou un des composants du système enzymatique enrobés dans une couche hydrosoluble. Cette couche peut être composé de saccharose, d'amidon, de carboxymethyle de cellulose ou équivalent.

Il est à noter que la technique d'enrobage est connue en elle-même dans l'industrie pharmaceutique.

Les granulés à isoler peuvent être renfermés dans des grains de gel, comme celui cité ci-dessus ou d'autres glucides ou polymères hydrosolubles.

Dans le cas d'utilisation d'un système enzymatique oxydant constitué d'un substrat et d'une enzyme, il est préférable d'enrober le substrat. Par exemple pour le système enzymatique glucose, glucose--oxydase, on enrobe le glucose par la dite couche isolante.

Cette composition peut être présentée dans des formes habituelles comme par exemple, sachet, gélules ou comprimés. Une telle composition peut être administrée oralement sous la forme de gélule ou de comprimé, elle peut être utilisée également comme gélules ou comprimés vaginaux. Sous sa forme de comprimé, elle peut être utilisée comme cachets à sucer.

Elle peut être aussi utilisée comme soluté, après l'avoir fait se dissoudre dans l'eau juste avant l'usage.

Une fois dissoute, elle peut être utilisée: en administration orale, comme bain de bouche, comme gargarisme, comme lavage vaginal thérapeutique ou spermicide, pour des besoins dermatologiques, otologiques, cosmétiques ou ophtalmologiques. Ceci bien évidemment à des dosages adéquats à chacun de ces usages. Des exemples de ces dosages seront donnés plus tard.

Pour les usages externes, un agent épaississant à l'état sec comme par exemple le carboxyméthyle de cellulose et/ou un agent tensio actif courant peuvent être ajoutés à la dite poudre, ceci permet l'obtention d'une forme plus ou moins pâteuse, une fois que la dite composition est humidifiée.

Cette forme pâteuse peut être par exemple préférée pour les besoins dermatologiques.

La composition anti-bactérienne, conditionnée selon l'invention, peut être incorporée dans une pâte ferme comme par exemple la pâte à macher, cette pâte sera malaxée et humidifiée lors de l'usage.

La composition anti-bactérienne, conditionnée selon l'invention, peut être incorporée dans des aliments pour animaux.

Dans ce qui suit, nous donnons quelques exemples des doses de matières actives à inclure dans les différents produits pour obtenir ainsi, dans chaque cas une composition antibactérienne:

PATE A MACHER (par chaque tablette)

BAIN DE BOUCHE (par 25 ml de solution)

GARGARISME (par 25 ml de solution)

lactoferrine	de 5 à 50 mg
lactoperoxydase	de 0,1 à 1 mg
thiocyanate	5 mg
glucose	de 25 à 50 mg
glucose oxydase	de 0,1 à 1 mg

L'ensemble constitué par le glucose et le glucose-oxydase peut être remplacé par exemple, par le magnésium peroxyde à un taux d 20 à

100 mg et de préférence 35 mg environ.

COLLYRE (par 5 à 25 ml)

Les quantités de substances actives incluses dans le bain de bouche par 25 ml peuvent être incluses dans une quantité de soluté de 5 à 25 ml à usage ophtalmologique.

SOLUTE à usage dermatologique (par 100 ml de soluté)

lactoferrine	de 10 à 100 mg
lactoperoxydase	de 3 à 10 mg
thiocyanate	de 25 à 35 mg
glucose	de 25 à 100 mg
glucose oxydase	de 0,1 à 2 mg

L'ensemble constitué de glucose et de glucose oxydase peut être remplacé, par exemple, par le peroxyde de magnésium à un taux variant de 35 à 150 mg.

SOLUTE à usage cosmétique (par 100 ml de soluté)

lactoferrine	5 mg
lactoperoxydase	3 mg
thiocyanate	25 mg
Mg O2	35 mg

COMPRIME GELULE POUR INFECTION INTESTINALE (par dose)

lactoferrine	de 30 à 150 mg
et de préférence	de 60 à 100 mg
lactoperoxydase	de 4 à 10 mg

11

et de préférence de 6 à 8 mg
glucose de 100 à 500 mg
et de préférence de 200 mg
glucose oxydase de 0,5 à 2 mg
et de préférence de 1 mg

L'ensemble constitué de glucose et de glucose oxydase peut être remplacé par exemple par le peroxyde de magnésium à un taux de 25 à 150 mg et de préférence de 35 mg.

COMPRIME OU GELLULE à usage gynécologique antibactérien (par dose)

lactoferrine de 5 à 60 mg
lactoperoxydase de 1 à 10 mg
et de préférence de 4 à 5 mg
thiocyanate de 24 à 35 mg
glucose de 100 à 200 mg
glucose-oxydase de 1 à 2 mg

L'ensemble constitué de glucose et de glucose-oxydase peut être remplacé par le peroxyde de magnésium à un taux de 25 à 100 mg.

COMPRIME OU GELLULE à usage spermicide (par dose)

lactoferrine au choix
lactoperoxydase 10 mg
thiocyanate 25 mg
MgO₂ 35 mg

Il faut noter que la lactoferrine n'a pas d'effet spermicide connu, elle peut être incorporée dans la composition à titre d'agent

d'hygiène en raison de son pouvoir anti-bactérien. -

Il faut également noter que la pression osmotique dans les deux parties de l'ovul contenant la composition antibactérienne ou spermicide doit être égalisée. Ceci pour éviter la migration des particules actives d'un côté à l'autre de l'ovule. Si la pression osmotique ne peut pas être égalisée, la séparation de deux moitiés de l'ovule par un film hydrosoluble ou thermofusible diminue beaucoup cette migration.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour conditionner une composition anti-bactérienne sous forme sèche contenant de la lactoperoxydase, du thiocyanate, un donneur d'oxygène natif et peut être de la lactoferrine en vue d'empêcher sa dégradation pendant la période située entre la fabrication et la consommation, le donneur d'oxygène natif pouvant être un système enzymatique oxydant ou un peroxyde soit organique soit inorganique, le peroxyde ou l'un des composants du système enzymatique oxydant étant isolé matériellement du reste de la dite composition, procédé étant caractérisé en ce que la matière utilisée pour effectuer cet isolement est soit hydrosoluble soit perméable dans les milieux aqueux.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le peroxyde ou l'un des composants du système enzymatique oxydant est isolé du reste de la dite composition:

- soit par une couche protectrice hydrosoluble formant des micro capsules dont la matière peut être par exemple le saccharose, l'amidon, le carboxyméthyle de cellulose ou équivalent,
- soit par des grains de gel sec comme par exemple la pectine associée aux ions de calcium dans lesquels le peroxyde ou l'un des composants du système enzymatique oxydant est contenue, la taille de maille de réseau du dit gel, une fois humidifiée, devenant suffisamment grande pour permettre, au moins, le passage libre du peroxyde ou de l'un des deux composants du système enzymatique oxydant constitué d'un substrat et d'une enzyme.

3. Procédé selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce qu'on incorpore dans la dite composition, dans le cas où la lactoferrine en fait partie, du bicarbonate d'un métal alcalin comme par exemple le bicarbonate de soude, ceci à telle concentration que la lactoferrine se trouve, lors de son action, dans un milieu contenant de 0,1% à 1% par poids et de préférence de 0,6 % par poids environ du dit bicarbonate.

4. Composition antibactérienne sous forme de poudre sèche caractérisée en ce qu'elle est conditionnée selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3 puis diluée dans un milieu aqueux à une concentration adéquate pour les usages suivants:

- l'administration orale,
- les besoins dermatologiques,
- les besoins ophtalmologiques,
- les besoins otologiques,
- le lavage vaginal,
- comme gargarisme,
- comme bain de bouche.

5. Composition anti-bactérienne sous forme de comprimé caractérisée en ce que les substances actives sont conditionnées selon l'une quelconque des revendications de 1 à 3, les formes et les dosages étant adéquats aux usages suivants:

- l'administration orale,
- comprimé à usage gynécologique,
- cachet à sucer.

6. Composition antibactérienne sous forme de gélules caractérisée en ce que les substances actives sont conditionnées selon

l'une quelconque des revendications 1 à 3, les formes des dites gélules et leurs dosages étant conçu pour les usages suivants:

- l'administration orale,
- gélule à usage gynécologique.

8. Composition antibactérienne destinée à être utilisée comme pâte à macher caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une pâte ferme contenant des substances actives conditionnée selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

9. Composition antibactérienne à mélanger aux aliments pour animaux, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une poudre conditionnée selon l'une quelconque des revendications de 1 à 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 87/00232

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ A 61 K 33/04; A 61 K 33/40; A 61 K 7/28		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁴	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	DE, A, 2709390 (ASTRA- EWOS AB) 15 September 1977 see claims 1-10 cited in the application --	1,5,9
Y	US, A, 4473550 (R.S. ROSENBAUM et al.) 25 September 1984 see column 6, lines 16-68; claims 1-4 --	1-9
Y	GB, A, 2162063 (OLEOFINA SA) 29 January 1986 see claims 1-18 cited in the application --	1-9
A	EP, A, 0133736 (LACLEDE PROFESSIONAL PRODUCTS INC:) 06 March 1985 see page 13, line 27 - page 14, line 17; claims 1-18 cited in the application -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
18 August 1987 (18.09.87)		16 September 1987 (16.09.87)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/FR 87/00232 (SA 17652)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/08/87

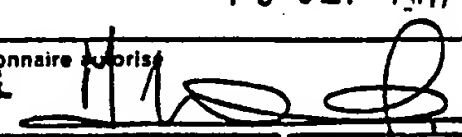
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2709390	15/09/77	LU-A- 76904	14/07/77
		NL-A- 7702083	12/09/77
		BE-A- 852195	08/09/77
		FR-A, B 2345940	28/10/77
		GB-A- 1546747	31/05/79
		US-A- 4320116	16/03/82
		SE-B- 420793	02/11/81
		SE-A- 7603075	09/09/77
US-A- 4473550	25/09/84	US-A- 4476108	09/10/84
		US-A- 4588586	13/05/86
GB-A- 2162063	29/01/86	DE-A- 3525902	30/01/86
		AU-A- 4515585	30/01/86
		SE-A- 8503570	26/01/86
		LU-A- 85479	12/02/86
		NL-A- 8502110	17/02/86
		JP-A- 61083131	26/04/86
		FR-A- 2573982	06/06/86
EP-A- 0133736	06/03/85	JP-A- 59231011	25/12/84
		US-A- 4537764	27/08/85
		US-A- 4564519	14/01/86

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 87/00232

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁴ : A 61 K 33/04; A 61 K 33/40; A 61 K 7/28		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	DE, A, 2709390 (ASTRA-EWOS AB) 15 septembre 1977 voir revendications 1-10 cité dans la demande --	1,5,9
Y	US, A, 4473550 (R.S. ROSENBAUM et al.) 25 septembre 1984 voir colonne 6, lignes 16-68; revendications 1-4 --	1-9
Y	GB, A, 2162063 (OLEOFINA SA) 29 janvier 1986 voir revendications 1-18 cité dans la demande --	1-9
A	EP, A, 0133736 (LACLEDE PROFESSIONAL PRODUCTS INC.) 6 mars 1985 voir page 13, ligne 27 - page 14, ligne 17; revendications 1-18 cité dans la demande -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« Z » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
18 août 1987	16 SEP 1987	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	M. VAN MOL 	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 87/00232 (SA 17652)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28/08/87

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
DE-A- 2709390	15/09/77	LU-A- 76904	14/07/77
		NL-A- 7702083	12/09/77
		BE-A- 852195	08/09/77
		FR-A, B 2345940	28/10/77
		GB-A- 1546747	31/05/79
		US-A- 4320116	16/03/82
		SE-B- 420793	02/11/81
		SE-A- 7603075	09/09/77
US-A- 4473550	25/09/84	US-A- 4476108	09/10/84
		US-A- 4588586	13/05/86
GB-A- 2162063	29/01/86	DE-A- 3525902	30/01/86
		AU-A- 4515585	30/01/86
		SE-A- 8503570	26/01/86
		LU-A- 85479	12/02/86
		NL-A- 8502110	17/02/86
		JP-A- 61083131	26/04/86
		FR-A- 2573982	06/06/86
EP-A- 0133736	06/03/85	JP-A- 59231011	25/12/84
		US-A- 4537764	27/08/85
		US-A- 4564519	14/01/86

Pour tout renseignement concernant cette annexe :
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82